

08/836,075

06-319563 Nov. 22, 1994 L1: 1 of 1
HEPATITIS C VIRAL GENE, OLIGONUCLEOTIDE AND METHOD FOR DETERMINING
HEPATITIS C VIRAL GENOTYPE

INVENTOR: HIROAKI OKAMOTO, et al. (1)
ASSIGNEE: KK IMUNO JAPAN
APPL NO: 05-147133
DATE FILED: May 13, 1993
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN
ABS GRP NO:
ABS VOL NO:
ABS PUB DATE:
INT-CL: C12N 15/51; C07K 7/08; C07K 13/00; C12P 21/02; C12Q 1/68; G01N
33/576; //G01N 33/53

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a gene of a newly elucidated hepatitis C virus (HCV), a specific oligonucleotide, a method for detection thereof and a method for determining the genotype of the HCV.

CONSTITUTION: The polynucleotide has a base sequence described in sequence Nos. 1 to 5. The oligonucleotide is described in sequence No 6. The methods for detecting an HCV gene and determining the genotype use the polynucleotide and oligonucleotide as a primer, a probe, etc. Furthermore, the polypeptide is described in sequence Nos. 15 to 19. Thereby, the HCV gene of the newly found genotype can be detected and the HCV genotype can simultaneously be determined over a wide range.

COPYRIGHT: (C)1994, JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-319563

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 11 月 22 日

(51) Int.Cl. ⁵	図別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 N 15/51	Z N A			
C 0 7 K 7/08		8318-4H		
13/00		8318-4H		
C 1 2 P 21/02	C	8214-4B		
		9050-4B	C 1 2 N 15/ 00	A

審査請求 未請求 請求項の数22 書面 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-147133

(22) 出願日 平成 5 年 (1993) 5 月 13 日

(71) 出願人 391039391

株式会社イムノ・ジャパン

東京都杉並区荻窪 4 丁目 28 番 14-701 号

(72) 発明者 岡本 宏明

栃木県下都賀郡石橋町石橋 1560-25

(72) 発明者 中村 徹雄

東京都杉並区荻窪 4 丁目 28 番 14-701 号

(74) 代理人 弁理士 中島 敏

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス遺伝子、オリゴヌクレオチド、並びにC型 肝炎ウイルス遺伝子型判定方法

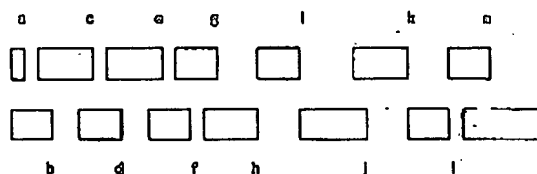
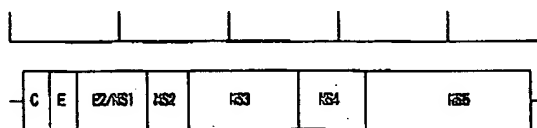
(57) 【要約】

【目的】新規に解明されたC型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子、特異オリゴヌクレオチド、これら検出する方法、HCVの遺伝子型を判定する方法等を提供することを目的とする。

【構成】配列番号 1 ないし 5 記載の塩基配列を有するポリヌクレオチド、配列番号 6 記載のオリゴヌクレオチド、これらをプライマー、プローブ等として使用する HCV 遺伝子の検出法、遺伝子型判定法の発明、ならびに配列番号 1 5 ないし 1 9 記載のポリペプチドの発明である。

【効果】新たに発見された遺伝子型の HCV 遺伝子を検出するとともに、広い範囲に涉って HCV 遺伝子型を判定することができる。

塩基配列決定に利用した HCV 領域



a (nt1-160) ; b (nt63-847) ; c (nt732-1808) ; d (nt1300-1887) ; e (nt1733-2560)
f (nt281-3018) ; g (nt2973-3333) ; h (nt3723-4737) ; i (nt4883-5050)
j (nt5009-6170) ; k (nt6129-7038) ; l (nt7023-7833) ; m (nt7792-8330)
n (nt8233-8400)

左に5' 端、右に3' 端の築もように示している。

塩基配列は5' 端からの塩基配列 (n1) で示した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】配列番号1記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するC型肝炎ウイルス遺伝子cDNA・HC-G9。

【請求項2】配列番号2記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドYS117・5'。

【請求項3】配列番号3記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドYS117・3'。

【請求項4】配列番号4記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドSR037・5'。

【請求項5】配列番号5記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドSR037・3'。

【請求項6】配列番号1～5記載の塩基配列の一部、またはこれと相補的な塩基配列の一部を構成するポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド。

【請求項7】請求項第6項記載のオリゴヌクレオチドからなるプライマーまたはプライマーペア。

【請求項8】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチド#321。

【請求項9】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマー。

【請求項10】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと配列番号7ないし9記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの1種以上からなるプライマーペア。

【請求項11】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと配列番号10ないし14記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの1種以上からなるプライマーペア。

【請求項12】請求項第7項ないし第11項記載のオリゴヌクレオチドプライマーまたはオリゴヌクレオチドプライマーペアを使用するC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項13】請求項第7項ないし第10項記載のオリゴヌクレオチドプライマーペアを使用するC型肝炎ウイルスの遺伝子検出法。

【請求項14】ポリメラーゼチェーンリアクション法によりcDNAを増幅することを特徴とする請求項第12項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法または請求項第13項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子検出法。

【請求項15】請求項第11項または第12項記載のオリゴヌクレオチドプライマーを複数組使用し、複数回の増幅を行う請求項第13項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子検出法または第14項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項16】請求項第6項ないし第9項記載の標識プ

ロープ。

【請求項17】請求項第16項記載の標識プローブを使用したC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項18】配列番号15記載のポリペプチドHC-G9 Protein、ならびにその部分ペプチド。

【請求項19】配列番号16記載のポリペプチドYS117・5' Peptide、ならびにその部分ペプチド。

【請求項20】配列番号17記載のポリペプチドYS117・3' Peptide、ならびにその部分ペプチド。

【請求項21】配列番号18記載のポリペプチドSR037・5' Peptide、ならびにその部分ペプチド。

【請求項22】配列番号19記載のポリペプチドSR037・3' Peptide、ならびにその部分ペプチド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、C型肝炎ウイルス（以下「HCV」と略記する）のcDNA遺伝子、これを構成する特異オリゴヌクレオチド、これに由来する蛋白質、ペプチド、ならびにこれらを用いたHCV遺伝子型判定法に関する。

【0002】

【従来の技術】1988年にHCV遺伝子の一部が解明され発表されて以来、HCV診断への応用可能な数多くの技術が開発され実用化されてきた。これまで、HCV感染によって患者血液中に現われるHCV抗体を検出する抗体検査法、ならびに体内に存在するHCV遺伝子を検出する方法が開発され広く用いられてきたが、さらにHCVの遺伝子型を判定する方法が研究、開発され、本発明者らもこれに深く関与してきた。これらの診断技術に於ける現時点の最重要課題は、高い感度と各遺伝子型に対する高い特異性を実現することである。この技術課題を解決する為には、HCVの各遺伝子型に特異的な遺伝子配列あるいは特異抗原の特定とそれに基づく診断技術の確立が急務である。実際に、いくつかのHCV株については遺伝子の全配列が解明されており、さらに他の株については遺伝子配列の一部が解明され、HCV特異遺伝子の配列の特定あるいはHCV特異アミノ酸配列の特定に利用された。その結果、従来の検査法に比べ、これらの情報に基づいて開発された最近の診断法は高い特異性と感度を有するようになり、これにもとづいて、適切な治療方針を採用できるようになりはじめた。しかし、他方、これらの検査法を用いた場合でも、なお捕捉できないHCV疾患例があることも判明しており、より高い特異性と感度を有する診断法の開発が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】HCVはその遺伝子配列が初めて解明されてからまだ時間が浅く、ウイルス本体は未だ確認されていない。また、全遺伝子配列が解明されたHCV株もまだ少数であり、HCVの遺伝特性を完全に解明したとは言えないのが実態である。したがって、現在までに発表された遺伝子配列が全てのHCVに共通の情報を提供しているものか否かは明らかでない。完全なHCV診断法を完成させるためには、現在の診断法では捕捉できないHCVの遺伝子特性を解明し、その情報を反映させた診断法の構築が不可欠である。本発明の目的は、今日までのHCV検査法では十分に特徴付けられないHCV株の遺伝子配列を明かにするとともに、その遺伝子特性を解明することにより、正確かつ広範な適用範囲をもつ遺伝子型判定法と、これに用いるオリゴヌクレオチド等を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、今日までの各種HCVの検査では十分に特徴付けられないHCV株の遺伝子本体の解明を目的として、鋭意研究を進めたが、その結果、HCV-RNA陽性でありながら、従来の遺伝子型判定法では型判定できなかったヒト検体からRNAを単離し、これを用いて未知のHCV株の全遺伝子配列を決定した。さらに本発明者らは、この新規の遺伝子配列と従来報告された各遺伝子型の公知のHCV遺伝子配列とを比較した結果、本発明のHCV株が公知の遺伝子型のいずれに相当するものでなく、全く別の新しい遺伝子型であることを解明した（発明者らは暫定的にこの遺伝子型を1c型と命名した）。これに基づいて、本発明者らは、1c型遺伝子型に特異的で他の遺伝子型には存在しない遺伝子配列を特定した。この配列を有するオリゴヌクレオチドをプライマーあるいはプローブとして使用することにより1c型の遺伝子型判定が可能になった。さらに公知の遺伝子型を含めた全ての遺伝子型に共通な遺伝子配列を特定するとともに、この配列を有するオリゴヌクレオチドと1c型に特異的な配列を有する本発明のオリゴヌクレオチドをプライマーとして利用することにより一度の検査で遺伝子型の判定が実現できることを見出し、本発明を完成した。本発明のポリヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドからなるプライマーならびにプローブは、HCV各遺伝子型に共通する遺伝子あるいは型特異的な遺伝子配列に対して特異的に結合することにより作用を発揮するものである。ポリヌクレオチドならびにオリゴヌクレオチドの結合には配列上若干の差異があっても影響を受けないことは周知のことであるから、本発明のポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに対して若干の置換を有するポリヌクレオチドならびにオリゴヌクレオチドも当然本発明の範囲に包含される。

【0005】すなわち、本発明は公知のHCVとは異なる新しい遺伝子型である1c型を有するHCVたるHCV

-G9のcDNA遺伝子の発明であり、またその特異的な遺伝子配列の一部を相成する、あるいはこれに相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに関する発明であり、具体的には配列番号1ないし5記載の塩基配列、またはこれに相補的な塩基配列の全部あるいは一部を有するポリヌクレオチドあるいはオリゴヌクレオチドの発明である。本発明は、上記オリゴヌクレオチドからなるプライマー、プローブ、あるいは標識されたプローブの発明であり、また配列番号6記載の塩基配列の全部あるいは一部を有するプライマーあるいはプローブに関する発明である。本発明は、上記プライマーと、配列番号7ないし14記載の遺伝子配列を有するオリゴヌクレオチドからなるプライマーとを組み合わせることで利用し、HCV遺伝子の検出、遺伝子型の判定を行うことができる混合プライマーに関する発明である。また、本発明は上記プライマーあるいはプローブを単独、あるいは同時に使用することによってHCVの遺伝子を検出する方法、または遺伝子型を判定する方法の発明である。

【0006】本発明者らは、実施例1に示すように、従来の遺伝子型判定法では型判定できなかったHCV抗体陽性の複数のヒト検体より所定の方法でRNAを抽出し、HC-G9については全遺伝子配列を特定し、該HCVをHC-G9と命名し、残りの2検体についてはその一部の配列を特定し、該検体をS117、SR037と命名した。その塩基配列は配列番号1ないし5記載のとおりである。HC-G9の全遺伝子配列は3'端側に見られたTストレッチ部分を除いて9440個の塩基から成り、5'端に341塩基からなる非翻訳領域を、続いて9033塩基からなり3011アミノ酸をコードする領域が、更にこれに続く3'端に66塩基からなる非翻訳領域より構成されることが判明した。

【0007】本発明者は、実施例2に示すように本発明の対象である上記各株の塩基配列と公知の4つの遺伝子型に属する14株の塩基配列とを比較した、その結果、上記株の塩基配列と既知の遺伝子型配列との間には20%以上の非相同性があり、本発明の遺伝子およびポリヌクレオチドは、いずれの公知遺伝子型にも分類できない新規のものであることが見出された。さらに、本発明者らは、本発明の遺伝子およびポリヌクレオチドについて、一部の遺伝子配列のみが公知であるHCV株に対しても遺伝子配列の比較を行った。その結果、本発明にかかる遺伝子およびポリヌクレオチドは、上記一部配列のみ判明しているHCVとも別型である独立した遺伝子型として分類されることを見出した。本発明者らは本発明にかかる新規のHCVの遺伝子型を暫定的に1c型と命名した。

【0008】本発明者らは、実施例2に示すように1c型HCV株の遺伝子型判定に最適な遺伝子領域としてコア領域を特定した。この領域から1c型特異的な配列を有

する配列番号6記載のオリゴヌクレオチドを得た。

【0009】本発明者らは、HCVの遺伝子検出および遺伝子型判定に用いるべき領域が、1c型遺伝子型においても他の遺伝子型判定の場合と同様にコア領域にあることに注目し、配列番号6記載の本発明のポリヌクレオチドと併用することができるポリヌクレオチドを公知のプライマーのなかから検索した。その結果、配列番号7記載の公知のオリゴヌクレオチドの配列は1c型にもよく保存されており、これがHCVの遺伝子検出および遺伝子型判定に於ける共通プライマーとして利用可能なことが見出した。配列番号6記載の1c型特異的オリゴヌクレオチドプライマーを公知の共通プライマーたる配列番号7記載のオリゴヌクレオチドプライマーとを組合せて使用することによって、1c型の遺伝子を特異的に増幅できることを見出した。

【0010】本発明では遺伝子の増幅方法としてポリメラーゼ、チエイン、リアクション法(PCR法)を好適に利用することができる。その際、プライマーペアとしては、配列番号6記載のオリゴヌクレオチドと配列番号9記載のプライマーペアの組合せも好適である。

【0011】PCR法に於いては、第一段階として各遺伝子型に共通な領域を増幅し、第二段階として型特異的な増幅を行うことにより、より高感度にHCV遺伝子の検出と遺伝子型の判定がなされる。この様態のPCR法に使用する好適なオリゴヌクレオチドペアとしては、第一段階用として配列番号7記載のオリゴヌクレオチドと配列番号8記載のオリゴヌクレオチド、第二段階用として配列番号6記載のオリゴヌクレオチドと配列番号9記載のオリゴヌクレオチドを例示することができる。

【0012】また、本発明の方法によれば本発明の新規オリゴヌクレオチド(配列番号6)を配列番号7記載ないし配列番号14の各既知遺伝子型特異的オリゴヌクレオチドプライマーまたは、共通オリゴヌクレオチドプライマーとを同時に使用し、PCR法あるいは公知の2段階PCR法使用して、一度の操作によりHCV遺伝子を検出し、また遺伝子型を判定することができる。

【0013】また、本発明者らは公知の宿主に組み込んで発現させ、また常法により化学合成して、本発明のポリペプチドを得た。

【0014】本発明のポリペプチドにおけるアミノ酸配列は、公知の遺伝子型HCVにおけるポリペプチドとコア領域において高い相同性を有するが、エンベロープ(E1)およびE2/NS1ではその相同性が低く、型特異的であることを示している。E1、E2/NS1はウイルス粒子表面に存在する蛋白質と考えられ、この部分に対する抗体を有する症例も少なからず見出される。したがって、本発明のポリペプチドおよびその部分オリゴペプチドは1c型特異的に抗エンベロープ抗体の検出系の作成や、HCVワクチンに使用することができる。またNS2~NS5領域はプロテアーゼ等の非

和造蛋白質をコードしていると考えられ、本発明のポリペプチドおよびその部分オリゴペプチドは非特異的な抗体検出系やHCV増殖阻害剤の開発に用いることができる。

【0015】

【作用】本発明は、新たに見いだされた遺伝子型である1c型のHCVを含め、従来よりも広汎な遺伝子型のHCVを高感度に検出し、またそのHCVの各遺伝子型と同時に特異的に判定することができる。本発明の遺伝子、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチドプライマー、蛋白質、ペプチドはC型肝炎の検出ならびに遺伝子型判定に供することができる。

【0016】

【実施例】以下、本発明の実施例についての述べるが、もとより本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】実施例1

従来の遺伝子型に分類されない複数の新規HCV株を見出し、その全塩基配列および一部の塩基配列を次のようにして決定した。

【0018】(1) RNAの抽出

市販のHCV抗体検査薬および本発明者らによって開発され特許出願中の抗体検査法(特開平2-153401)ならびに、本発明者らによって別途特許出願されたオリゴヌクレオチドプライマーを用いたHCV検出法(特開平5-23200)によりHCV感染が確認されているが、本発明者により別途特許出願されているHCV遺伝子型判定に関する方法(特開平3-307296、4-093960)ではその遺伝子型判定ができなかった肝炎患者由来の血液検体(HC-G9、YS117、およびSR037)から次のようにしてRNAを抽出した。血清50μlに適量のトリス緩衝液(10mM、pH8.0)を加え、90×103rpmにて15分間の遠心分離を行った。得られたペレットに200mMのNaCl、10mMEDTA、2%(重量/容積)のドデシル硫酸ナトリウム(SDS)と1mg/mlのプロテアーゼKを含むトリス緩衝液(50mM、pH8.0)を加え、60℃で1時間加温し、フェノール/クロロホルムで抽出を行った後、エタノール沈澱を行いRNAを得た。

【0019】(2) cDNAの作製

各検体より得たRNAを70℃で1時間加温した後、これを急冷し鋳型RNAとした。この鋳型RNAサンプルに100ユニットの逆転写酵素(Superscript; GIBCO, BRL)およびオリゴヌクレオチドプライマー20pmolを加え、42℃、1時間反応させてcDNAを得た。

【0020】(3) cDNAのポリメラーゼチェーンリアクション(PCR)による増幅

上記の操作により得られた単鎖cDNAについて、図1

に示す領域別に、表1に示す各領域毎に設定したセンス側オリゴヌクレオチドプライマーならびにアンチセンス側オリゴヌクレオチドプライマーからなるプライマーペアを用いて増幅を行った。増幅は、DNAサーマルサイクラー (Perkin-Elmer, Cetus) に Gene Amp DNA増幅試薬キット (Perkin-Elmer, Cetus) を用いて Saiki 氏の方*

配列番号: 1

配列の長さ: 9487

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (HC-G9 cDNA)

*法 [Science, Vol. 239, p487-491 (1988)] に従って35回の増幅サイクルからなるPCR法にて実施した。

【0021】

【図1】

【0022】

【表1】

```

GCCAGCCCC TGATGGGGG GACACTCCGC CATGAATCAC TCCCCTGTGA GGAAGTACTG 60
TCTTCACGCA GAAAGCGTCT AGCCATGGCG TTAGTATGAG TGTCGTGCAG CCTCCAGGAC 120
CCCCCTCCC GGGAGAGCCA TAGTGGTCTG CGGAACCGGT GAGTACACCG GAATTGCCAG 180
GACGACCGGG TCCTTTCTTG GATTAACCCG CTCAATGCCT GGAGATTGG GCGTGCCCCC 240
GCAAGACTGC TAGCCGAGTA GTGTTGGGTC GCGAAAGGCC TTGTGGTACT GCCTGATAGG 300
GTGCTTGCGA GTGCCCCGGG AGGTCTCGTA GACCGTGCAC CATGAGCAGC AATCCTAAAC 360
CTCAAAGAAA AACCAAACGT AACACCAACC GCCGCCACA GGACGTTAAG TTCCCGGGTG 420
GCGGCCAGAT CGTTGGCGGA GTTTACTTGT TGCCGCGCAG GGGCCCCAGA GTGGGTGTGC 480
GCGCGACGAG GAAGACTTCC GAGCGGTCCG AACCTCGCGG GAGGCGTCAG CCTATTCCCA 540
AGGCCCGCCG ACCCGAGGGA AGGTCTGGG CGCAGCCCGG GTACCCTTGG CCCCTCTATG 600
GCAACGAGGG CTGTGGGTGG GCGGGATGGC TCCTGTCCCC CCGCGGCTCT CGGCCTAGTT 660
GGGGCCCTTC TGACCCCGGG CGGAGGTCAC GCAATTTGGG TAAGGTCATC GATACCCTCA 720
CGTGTGGCTT CGCCGACCTC ATGGGGTACA TCCCGCTCGT CCGCGCTCCT CTAGGGGGCG 780
CTGCCAGAGC TCTGGCACAT GGTGTTAGAG TCCTGGAAGA CGGCGTGAAT TACGCAACAG 840
GGAACCTCCC CGGTGTCTCT TTTTCTATCT TCTTGCTCGC TCTTCTATCC TGCTTGACAG 900
TCCCTGCTTC GGCCGTCGGA GTGCGCAACT CTTGGGGGT GTACCATGTC ACCAATGATT 960
GCCCCAATGC GTCCGTTGTG TACGAGACGG AGAACCTGAT CATGCATCTG CCGGGGTGTG 1020
TGCCCTACGT ACGCGAGGGC AACGCCTCGA GGTGTTGGG CTCCCTTAGT CCCACCGTAG 1080
CGGCCAGGGA TTCGCGGCTC CCCGTCAGTG AGGTTCCGGC TCGTGTGCAC TCGATTGTCT 1140
GGGCCGCTGC GTTCTGTTCT GCTATGTATG TAGGGGACCT ATGCGGCTCC ATCTTCCTTG 1200
TTGGCCAGAT CTTACCTTC TCTCCAGGC ACCATTGGAC GACGCAAGAC TGCAATTGCT 1260
CCATCTACCC AGGCCATGTG ACAGGTCATC GAATGGCTTG GGACATGATG ATGAATTGGT 1320

```

【0023】(4) cDNAライブラリーの構築による HC-G9、YS117、およびSR037の塩基配列の決定

PCRにて増幅した各検体由来の各領域遺伝子をT4ボ※50

※リヌクレオチドカイネース (New England Biolabs)、T4 DNAポリメラーゼ (Takara Biochemicals) で処理後、M13 ファージベクターに挿入し、クローン化した。塩基配列

決定はdideoxy chain termination法にて、Sequencenase sequencekit ver 2.0 (United States Biochemicals)あるいはAutoRead Sequencing kit (Pharmacia)を用いて行った。各検体について、各領域3クローンを得、それぞれについて配列を決定し、各クローンに共通する塩基、あるいは一致率の高い塩基を採用して配列を決定した。HC-G9については全領域を、YS117ならびにSR037については5'端より63番目の塩基から1867番目の塩基までの配列と8259番目から9440番目までの配列について決定した。配列表1にHC-G9、配列表2にYS117、の5'側、配列表3にYS117、の3'側、配列表4にSR037の5'側、配列表5にSR037の塩基配列の3'側の各塩基配列を示す。表2にHC-G9、YS117、SR037の配列間の相同性を示す。その結果、これら3検体の塩基配列の相同性は95%あり、上

記の3検体のHCVは同一の遺伝子型に分類される。図2にHC-G9とこれまでに全域の塩基配列が解明されている14のHCV株との塩基配列の相同性を示す。その結果、HC-G9はいずれの既知の遺伝子型株の塩基配列とも20%以上の非相同性をしめすことが判明した。このことからHC-G9を含む3検体由来のHCVは従来の遺伝子型とは異なる新しい遺伝子型に分類されることを確認した。遺伝子配列に基づく系統分類の推定より、この新たに見いだされた遺伝子型は大きく1型と呼ばれる分類に属し、その分類にはすでにI型、II型が存在し、これらは1aならびに1bと呼称されていることから、これに倣って1c型と暫定的に呼ぶこととした。

【0024】

【図2】

【0025】

【表2】

1 1

1 2

CACCCACTGG CGCCTTAGTG GTGGCACAGC TACTCCGGAT CCCACAAGCT ATCGTGATA 1380
 TGATAGCTGG TGCCCACTGG GGTGTCTAG CGGGCTGGC ATACTACTCC ATGGTGGGA 1440
 ACTGGGCTAA GGTGTGGTC GTGCTGCTGC TCTTCGCTGG CGTTGACGCA GAGACCCGGG 1500
 TCACAGGGGG GCGCGCTGGC CACACCGCGT TCGGGTTTGC TAGCTTCCTC GCGCCAGGCG 1560
 CTAAGCAAAA GATCCAGCTC ATAAATACCA ACGGCAGCTG GCACATCAAC AGAACTGCCT 1620
 TGAAGTGTA TGAAGCTTG GATACTGGCT GGCTAGCAGG GCTGCTCTAC TACCACAAGT 1680
 TCAACTCCTC AGGGTGTCCC GAGAGGATGG CTAGTTGCCA ACCTCTTACC GCCTTCGACC 1740
 AAGGGTGGGG ACCCATCACT CACGAGGGGA ATGCTAGTGA TGACCAGCGG CCATATTGTT 1800
 GGCCTATGC CCTACGCCCC TGTGGCATTG TGCCAGCGAA AAAGGTTTGC GGGCCTGTAT 1860
 ACTGTTTCAC ACCCAGCCCC GTGGTAGTGG GGACGACGGA CAGAGCCGGC GTTCCTACCT 1920
 ACAGATGGGG TGCCAATGAG ACGGATGTAC TGCTCCTCAA CAACTCTAGG CCGCCAATGG 1980
 GGAATTGGIT TGGGTGTACG TGGATGAATT CTAGTGGCTT CACCAAGACG TGCGGGGCTC 2040
 CGGCCTGCAA CATCGGCGGG AGCGGGAACA ATACCCTGCT GTGCCCAACA GATTGCTTCC 2100
 GTAAACATCC GGATGCCACA TACAGCAGGT GCGGCTCTGG TCCCTGGCTT ACCCCTCGAT 2160
 GCTTGGTAGA CTACCCATAC AGGCTCTGGC ACTACCCCTG TACAGTCAAT TACACCATT 2220
 TCAAGATCAG GATGTTTGTG GCGGGGTTG AGCACAGGCT TGACGCCCGG TGCAACTGGA 2280
 CGCGGCGAGA GCGCTGCGAT TTGGACGACA GGGATCGGGC CGAGTTGAGC CCTCTGTTGC 2340
 TGTCCTACTAC GCAATGGCAG GTCCTCCCTT GCTCATTCAC AACACTGCCC GCCCTGTCAA 2400
 CTGGCCTGAT ACATCTCCAC CAGAACATCG TGGACGTGCA GTACCTCTAT GGGTTGAGCT 2460
 CGGCAGTCAC ATCCTGGGC ATAAAGTGGG AGTACGTTGT GCTCCTCTTC TTGCTGCTAG 2520
 CAGATGCTCG CATTGTGCCC TCGTTGTGGA TGATGCTTCT CATATCTCAG GTAGAGGCGG 2580
 CGCTGGAGAA CTTGATAGTT CTCAACGCTG CTTCCCTAGT CGGGACACAT GGCATCGTCC 2640
 CCTTCTTCAT CTTTTTTTGT GCAGCTTGGT ACCTAAAAGG CAAGTGGGCC CCTGGACTCG 2700
 CCTATTCCGT CTATGGGATG TGGCACTGC TCCTGCTTCT CCTGGCGTTG CCGCAACGGG 2760
 CATACGCCCT GGATCAGGAG TTGGCCGCGT CGTGTGGGGC CACGGTCTTC ATCTGCCTAG 2820
 CGGTGCTCAC TCTATCGCCA TATTACAAAC AGTACATGGC CCGCGGCATC TGGTGGCTGC 2880
 ACTACATGCT GACCAGAGCA GAGGCGCTCC TACAGGTTTG GGTCCCCCGG CTCAACGCCC 2940
 GAGGAGGGCG CGACGGAGTC GTACTGCTCA CGTGTGTGCT CCACCCGCAC TTGCTCTTTG 3000
 AAATCACCAG GATCATGCTG GCCATTCTCG GGCCTTTGTG GATCTTGACG GCCAGTCTGC 3060
 TCAAGGTACC GTACTTCGTG CGTGCCACG GTCTCATTAG GCTCTGCATG CTGGTGGCA 3120
 AGACAGCGGG CGGTCAGTAT GTGCAGATGG CTCTGTAAA GCTGGGAGCA TTTGCCGGCA 3180

【0026】実施例2

1 c型HCV遺伝子型判定法

(1) 1 c型HCVの遺伝子型判定に適したプライマーの選択

1 c型HCVの遺伝子型の判定に使用するプライマーを選択するために、実施例1によって明らかになった配列に基づき、1 c型HCVに於て最も塩基配列がよく保存されており且つ既存の遺伝子型のHCV株とは相同性が低い遺伝子領域を検索した。その結果、遺伝子判定に適した保存領域は他の遺伝子型と同様にコア領域であることが判明した。これに基づき、コア領域より1 c型に特* 50

40* 異的な遺伝子断片の増幅に適した配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの選択を行った。その結果、第一段階の遺伝子増幅に使用するオリゴヌクレオチドプライマーとして配列表7および配列表8に記載した#186と#256を選択し、続く第二段階増幅に使用するオリゴヌクレオチドプライマーとして配列表9に記載した#104と本発明の#321(配列表6)プライマーを選択した。#186、#256ならびに#104のオリゴヌクレオチドプライマーは、本発明者らにより既に報告されており(特願平3-307296、特願平4-093960)公知の遺伝子型判定法で使用されているオリ

13

ゴヌクレオチドプライマーであるが、実施例1によって
 解明された1c型HCVの配列にもとづき、本発明に於
 いても利用可能であると判断された。これらのオリゴヌ
 クレオチドプライマーは、本発明に於いて遺伝子型に特
 異的な保存塩基配列を増幅する為に使用される。他方、
 本発明の#321オリゴヌクレオチドプライマーは実施
 例1で解明した1c型についてのみ特異性を有するオリ
 ゴヌクレオチドプライマーである。

【0027】(2) 本発明の#321を使用したHCV
 遺伝子の検出と1c型HCVの遺伝子型判定

各遺伝子型のHCV株(HC-J1:I型、HC-J
 4:II型、HC-J6:III型、HC-J8:IV
 型)ならびにHC-G9由来のRNAから、#186の
 プライマーを使用してcDNAを得た。続いてcDNA
 を#256ならびに#186のプライマーを使用したP
 CRを利用して第一段階の増幅を行った。第一段階のP
 CRは、94℃による変性1分、55℃によるプライマ
 ー結合反応1分30秒、72℃によるプライマー伸長反
 応2分を1サイクルとし35サイクル行った。第二段階
 の増幅は、型特異オリゴヌクレオチドプライマーである
 配列番号11~14記載の#296、#133、#13
 4、#135および本発明の#321プライマー、なら
 びに型共通オリゴヌクレオチドプライマーである配列番
 号9記載の#104プライマーを用いたPCRにて実施
 した。第一段階にて増幅された増幅産物の50分の1用
 量を第二段階増幅のサンプルとしてPCRを行った。反
 応条件は94℃による変性反応30秒、60℃によるプ
 ライマー結合反応30秒、72℃よりなるプライマー伸
 長反応30秒で、各反応からなる1サイクルを合計30

14

10 回繰り返した。第二段階終了後、増幅産物を1.5%の
 NuSieveならびに1.5%のSeaKem(FM
 C Bioproducts, U. S. A)を用いたア
 ガロース電気泳動し、終了後エチジウムブロマイド染色
 にてDNAを染色し、各バンドの移動位置より遺伝子型
 を判定した。各検体の増幅産物の移動度は、各遺伝子型
 別に設定されたプライマーの位置より予想された移動
 度、すなわち49、144、174、123、200b
 p(I型、II型、III型、IV型、1c型)の位置
 に泳動され、各遺伝子型が判別できることが確認され
 た。また、各検体の電気泳動像には予想される遺伝子型
 のバンドのみが見られ、別の型に相当するバンドが現わ
 れることはなかった。従って、本発明によるHCVの遺
 伝子型判定法は1c型を含めた全ての遺伝子型について
 十分に高い特異性を有することが証明された。泳動のパ
 ターンを図3に示した。

【0028】

【図3】

【0029】実施例3

20 各国別の1c型HCVの出現頻度

日本、中華人民共和国、タイ、インドネシア、ニュージ
 ーランドのHCV患者検体を対象に1c型の出現頻度を
 本発明の実施例2の方法を使用して調べた。その結果は
 表3に示すように1c型HCVはインドネシアに於いて
 のみ9.9%の頻度で発見され、限局された地域性を有
 することが判明した。

【0030】

【表3】

15

16

CCTACATTTA CAACCACCTT TCCCCGCTCC AAGACTGGGC TCACAGCGGT CTGCGCGACC 3240
 TGGCGGTAGC CACTGAACCC GTCATCTTCT CCCGGATGGA AATCAAGACT ATCACCTGGG 3300
 GGGCGGATAC TGCGGCTTGT GGAGACATCA TCAACGGGCT GCCTGTTTCC GCGCGGAGAG 3360
 GGAGAGAGGT GTTGCTGGGA CCAGCCGATG CCCTGACTGA CAAAGGATGG AGGCTTTTAG 3420
 CCCCCATCAC GGCTTACGCC CAGCAGACAC GGGGTCTCTT GGGCTGCATC ATCACCAGCC 3480
 TCACCGGTGG GGACAAAAAT CAACTGGAGG GGAAGTCCA GATTGTGTCT ACCGCAACCC 3540
 AGACGTITCT GGCTACTTGT GTTAATGAGG TTTGCTGGAC TGTGTATCAT GGGGCCGGAT 3600
 CGAGGACCAT CGCTTCGGCG TCGGGCCCTG TGATCCAGAT GTACACTAAT GTGGACCAGG 3660
 ATTTGGTGGG CTGGCCAGCG CCTCAGGGAG CGCGCTCCCT GACGCCGTGC ACATGCGGCG 3720
 CCTCGGATCT GTACTTGGTC ACGAGGCACG CGGACGTCAT TCCAGTGCGG CGTCGGGGCG 3780
 ATAACAGGGG AAGTTTACTA TCTCCCCGGC CAATTTTATA TCTAAAGGGA TCCTCGGGAG 3840
 GCGCCCTGCT CTGTCCCATG GGACATGCCG TGGGCATITT CAGGGCCCGG GTGTGCACCC 3900
 GTGGGGTGGC AAAGGCGGTC GACTTTGTGC CCGTTGAATC CCTAGAGACC ACCATGAGGT 3960
 CCCCAGTGTT TACCGACAAT TCCAGCCCTC CGACAGTGCC CCAGAGCTAC CAGGTGGCGC 4020
 ATCTGCACGC TCCCACTGGA AGTGGTAAGA GCACGAAGGT GCGGGCCGCC TATGCGGCTC 4080
 AAGGGTACAA GGTCTTTGTG CTGAACCCGT CTGTTGCTGC CACCCTAGGG TTCGGCGCTT 4140
 ATATGTCAA AAGCCATGGG ATTGACCCAA ACGTCAGGAC TGGCGTAAGG ACCATTACCA 4200
 CAGGCTCCCC CATCACCCAC TCCACCTACG GCAAATTCCT GGCTGACGGT GGGTGTTCAG 4260
 GAGGTGCGTA IGACATCATA ATATGTGACG AATGTCACTC AGTGAGCGCC ACCTCGATTG 4320
 TAGGCATAGG GACTGTCTTG GACCAAGCGG AGACAGCGGG GGTAGGCTC ACTATCCTCG 4380
 CCACCGCTAC ACCACCTGGC TCCGTACCCG TGCCACATTC CAACATCGAG GAAGTTGCAT 4440
 TGTCCACTGA GGGGGAGATA CCATTCTATG GTAAGGCCAT CCCCCTAAAT TACATCAAGG 4500
 GGGGGAGGCA TCTCATTTTC TGTATTCCA AGAAGAAGTG CGACGAGCTC GCTGCAAAGC 4560
 TGGTTGCCCT GGGCGTCAAC GCAGTGGCCT TTTACCGCGG CCTCGACGTG TCTGTATCC 4620
 CAACCACAGG AGACGTCGTT GTTGTGGCGA CCGACGCCCT AATGACTGGC TACACCGGCG 4680
 ATTTCCAGTC CGTGATAGAC TGCAACACCT GTGTGCTCCA GACAGTCGAT TTCAGCCTAG 4740
 ACCCTACATT CTCTATTGAG ACTTCCACCG TGCCCCAGGA CGCCGTGTCC CGCTCCCAAC 4800
 GGAGAGGTAG AACCGGTGCG GGAAGCATG GTATCTACAG ATATGTGTCA CCGGGGGAGC 4860
 GGGCGTCTGG CATGTTTGAC TCCGTGGTCC TCTGTGAGTG CTATGACCGG GGTGTGCTT 4920
 GGTATGAGCT TACACCGCC GAGACCACGG TTAGGTTACG GGCATATCTT AACACCCAG 4980
 GGTGCCCCGT GTGCCAGGAC CACTTGGAGT TTTGGGAGAG CGTCTCACC GGCCTCACCC 5040

【0031】

【発明の効果】従来4つの型に分類されていたHCVの遺伝子型は、本発明者らによって新たに5つに分類され、それぞれ特徴的な塩基配列を有することが見出されたことにもとづき、本発明では、型特異的な配列を有する、あるいは型特異的な配列に相補性を有するオリゴヌクレオチドが提供される。当然、これらのオリゴヌクレオチドは遺伝子増幅に於けるプライマーとしてHCV遺伝子の検出と遺伝子レベルの型判定に利用できる。また適当な標識を加えることによりプローブとして単独に、あるいは遺伝子増幅と組み合わせることによって遺伝子レベルの*50

40*型判定に利用できる。本発明により新たに設定されたオリゴヌクレオチドプライマーを利用することで、従来法では判定不可能であった1c型HCVの遺伝子型も判定可能になることから、より完全な判定技術が確立されたと考えられる。また、本発明によって明らかにされた1c型HCVの遺伝子配列より型特異的な抗原位置の推定が可能であり、本発明の蛋白質またはポリペプチドは遺伝子産物を利用した治療薬開発にも利用できる。

【0032】

【配列表】

17

配列番号: 1

配列の長さ: 9487

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (HC-G9 cDNA)

```
GCCAGCCCC TGATGGGGC GACACTCCG CATGAATCAC TCCCCTGTGA GGAACACTG 60
TCTTCACGCA GAAAGCGTCT AGCCATGGCG TTAGTATGAG TGTCGTGCAG CCTCCAGGAC 120
CCCCCTCCC GGGAGAGCCA TAGTGGTCTG CGGAACCGGT GAGTACACCG GAATTGCCAG 180
GACGACCGGG TCCTTTCTTG GATTAACCCG CTCAATGCCT GGAGATTGG GCGTGCCCC 240
GCAAGACTGC TAGCCGAGTA GTGTTGGGTC GCGAAAGGCC TTGTGGTACT GCCTGATAGG 300
GTGCTTGCGA GTGCCCCGGG AGGTCTCGTA GACCGTGCAC CATGAGCACG AATCCTAAAC 360
CTCAAAGAAA AACCAAACGT AACACCAACC GCCGCCACA GGACGTTAAG TTCCCGGGTG 420
GCGGCCAGAT CGTTGGCGGA GTTTACTTGT TGCCGCGCAG GGGCCCCAGA GTGGGTGTGC 480
GCGCGACGAG GAAGACTTCC GAGCGGTCCG AACCTCGCGG GAGGCGTCAG CCTATTCCCA 540
AGGCCCCCGG ACCCGAGGGA AGGTCTCTGG CGCAGCCCCG GTACCCTTGG CCCCTCTATG 600
GCAACGAGGG CTGTGGGTGG GCGGGATGGC TCCTGTCCCC CCGCGGCTCT CGGCCTAGTT 660
GGGGCCCTTC TGACCCCCGG CGGAGGTCAC GCAATTTGGG TAAGGTCATC GATACCCTCA 720
CGTGTGGCIT CGCCGACCTC ATGGGGTACA TCCCGCTCGT CCGCGCTCCT CTAGGGGGCG 780
CTGCCAGAGC TCTGGCACAT GGTGTTAGAG TCCTGGAAGA CGGCGTGAAT TACGCAACAG 840
GGAACCTCCC CGGTGCTCT TTTCTATCT TCTTGCTCGC TCTTCTATCC TGCCTGACAG 900
TCCCTGCTTC GGCGGTCCGA GTGCGCAACT CTTCGGGGGT GTACCATGTC ACCAATGATT 960
GCCCCAATGC GTCCGTTGTG TACGAGACGG AGAACCTGAT CATGCATCTG CCCGGGTGTG 1020
TGCCCTACGT ACGCGAGGGC AACGCCTCGA GGTGTTGGGT CTCCCTTAGT CCCACCGTAG 1080
CCGCCAGGGA TTCGCGCGTC CCCGTCAGTG AGGTTCCGGC TCGTGTCGAC TCGATTGTCT 1140
GGGCCGCTGC GTTCTGTTCT GCTATGTATG TAGGGGACCT ATGCGGCTCC ATCTTCCTTG 1200
TTGGCCAGAT CTTACCTTC TCTCCAGGC ACCATTGGAC GACGCAAGAC TGCAATTGCT 1260
CCATCTACCC AGGCCATGTG ACAGGTCATC GAATGGCTTG GGACATGATG ATGAATTGGT 1320
```

19

CACCCACTGG CGCCITAGTG GTGGCACAGC TACTCCGGAT CCCACAAGCT ATCGTGGATA 1380
 TGATAGCTGG TGCCCACTGG GGTGTCTAG CGGGCCTGGC ATACTACTCC ATGGTGGGGA 1440
 ACTGGGCTAA GGTGTGGTC GTGCTGCTGC TCTTCGCTGG CGTTGACGCA GAGACCCGGG 1500
 TCACAGGGGG GGGCGCTGGC CACACCGCGT TCGGGTTTGC TAGCTTCCTC GCGCCAGGGC 1560
 CTAAGCAAAA GATCCAGCTC ATAAATACCA ACGGCAGCTG GCACATCAAC AGAACTGCCT 1620
 TGAAGTGTAA TGAAAGCTTG GATACTGGCT GGCTAGCAGG GCTGCTCTAC TACCACAAGT 1680
 TCAACTCCTC AGGGTGTCCC GAGAGGATGG CTAGTTGCCA ACCTCTTACC GCCTTCGACC 1740
 AAGGGTGGGG ACCCATCACT CACGAGGGGA ATGCTAGTGA TGACCAGCGG CCATATTGTT 1800
 GGCCTATGC CCTACGCCCC TGTGGCATTG TGCCAGCGAA AAAGGTTTGC GGGCCTGTAT 1860
 ACTGTTTAC ACCCAGCCCC GTGGTAGTGG GGACGACGGA CAGAGCCGGC GTTCTACCT 1920
 ACAGATGGGG TGCCAATGAG ACGGATGTAC TGCTCCTCAA CAACTCTAGG CCGCCAATGG 1980
 GGAATTGGTT TGGGTGTACG TGGATGAATT CTAGTGGCTT CACCAAGACG TCGGGGGCTC 2040
 CGGCCTGCAA CATCGGCGGG AGCGGGAACA ATACCCTGCT GTGCCCAACA GATTGCTTCC 2100
 GTAAACATCC GGATGCCACA TACAGCAGGT GCGGCTCTGG TCCCTGGCTT ACCCCTCGAT 2160
 GCTTGGTAGA CTACCCATAC AGGCTCTGGC ACTACCCCTG TACAGTCAAT TACACCATT 2220
 TCAAGATCAG GATGTTTGTG GCGGGGGTTG AGCACAGGCT TGACGCCCGG TGCAACTGGA 2280
 CGCGGGGAGA GCGCTGCGAT TTGGACGACA GGGATCGGGC CGAGTTGAGC CCTCTGTTGC 2340
 TGCCACTAC GCAATGGCAG GTCTCCCTT GCATATTCAC AACACTGCCC GGCCTGTCAA 2400
 CTGGCCTGAT ACATCTCCAC CAGAACATCG TGGACGTGCA GTACCTCTAT GGGTTGAGCT 2460
 CGGCAGTCAC ATCCTGGGTC ATAAAGTGGG AGTACGTTGT GCTCCTCTTC TTGCTGCTAG 2520
 CAGATGCTCG CATTGTGCCC TGCTTGTGGA TGATGCTTCT CATATCTCAG GTAGAGGCGG 2580
 CGCTGGAGAA CTTGATAGTT CTCAACGCTG CTTCCCTAGT CGGGACACAT GGCATCGTCC 2640
 CCTTCTTCAT CTTTTTTTGT GCAGCTTGGT ACCTAAAAGG CAAGTGGGCC CCTGGACTCG 2700
 CCTATTCCGT CTATGGGATG TGGCCACTGC TCCTGCTTCT CCTGGCGTTG CCGCAACGGG 2760
 CATACGCCCT GGATCAGGAG TTGGCCGCGT CGTGTGGGGC CACGGTCTTC ATCTGCCTAG 2820
 CGGTGCTCAC TCTATCGCCA TATTACAAAC AGTACATGCC CCGCGGCATC TGGTGGCTGC 2880
 AGTACATGCT GACCAGAGCA GAGGCGCTCC TACAGGTTTG GGTCCCCCGG CTCAACGCC 2940
 GAGGAGGGCG CGACGGAGTC GTACTGCTCA CGTGTGTGCT CCACCCGCAC TTGCTCTTTG 3000
 AAATCACCAA GATCATGCTG GCCATTCTCG GGCCTTTGTG GATCTTGACG GCCAGTCTGC 3060
 TCAAGGTACC GTACTTCGTG CGTGCCACG GTCTCATTAG GCTCTGCATG CTGGTGCGCA 3120
 AGACAGCGGG CGGTCACTAT GTGCAGATGG CTCTGTTAAA GCTGGGAGCA TTTGCCGGCA 3180

21

CCTACATTTA CAACCACCTT TCCCCGCTCC AAGACTGGG TCACAGCGGT CTGCGCGACC 3240
 TGGCGGTAGC CACTGAACCC GTCATCTTCT CCCGGATGGA AATCAAGACT ATCACCTGGG 3300
 GGGCGGATAC TGCGGCTTGT GGAGACATCA TCAACGGGCT GCCTGTTTCC GCCCGGAGAG 3360
 GGAGAGAGGT GTTGTGGGA CCAGCCGATG CCCTGACTGA CAAAGGATGG AGGCITTTAG 3420
 CCCCCATCAC GGCTTACGCC CAGCAGACAC GGGGTCTCTT GGGCTGCATC ATCACCAGCC 3480
 TCACCGGTCTG GGACAAAAAT CAAGTGGAGG GGAAGTCCA GATTGTGTCT ACCGCAACCC 3540
 AGACGTTCTT GGCTACTTGT GTTAATGGAG TTGCTGGAC TGTGTATCAT GGGGCCGGAT 3600
 CGAGGACCAT CGCTTCGGCG TCGGGCCCTG TGATCCAGAT GTACACTAAT GTGGACCAGG 3660
 ATTTGGTGGG CTGGCCAGCG CCTCAGGGAG CGCGCTCCCT GACGCCGTGC ACATGCGGCG 3720
 CCTCGGATCT GTACTTGGTC ACGAGGCACG CGGACGTCAT TCCAGTGCGG CGTCGGGGCG 3780
 ATAACAGGGG AAGTTTACTA TCTCCCCGGC CAATTTTATA TCTAAAGGGA TCCTCGGGAG 3840
 GCCCCTGCT CTGTCCCATG GGACATGCCG TGGGCATTTT CAGGGCCGCG GTGTGCACCC 3900
 GTGGGGTGGC AAAGGCGGTC GACTTTGTGC CCGTTGAATC CCTAGAGACC ACCATGAGGT 3960
 CCCCAGTGTI TACCGACAAT TCCAGCCCTC CGACAGTGCC CCAGAGCTAC CAGGTGGCGC 4020
 ATCTGCACGC TCCCACTGGA AGTGGTAAGA GCACGAAGGT GCCGGCCGCC TATGCGGCTC 4080
 AAGGTACAA GGTCTTGTG CTGAACCCGT CTGTTGCTGC CACCCTAGGG TTCGGCGCTT 4140
 ATATGTCAA GGCCCATGGG ATTGACCCAA ACGTCAGGAC TGGCGTAAGG ACCATTACCA 4200
 CAGGCTCCCC CATCACCCAC TCCACCTACG GCAAATTCCT GGCTGACGGT GGGTGTTCAG 4260
 GAGGTGCGTA TGACATCATA ATATGTGACG AATGTCACTC AGTGGACGCC ACCTCGATTG 4320
 TAGGCATAGG GACTGTCTTG GACCAAGCGG AGACAGCGGG GGTTAGGCTC ACTATCCTCG 4380
 CCACCGCTAC ACCACCTGGC TCCGTCACCG TGCCACATTC CAACATCGAG GAAGTTGCAT 4440
 TGTCACCTGA GGGGGAGATA CCATTCTATG GTAAGGCCAT CCCCCTAAAT TACATCAAGG 4500
 GGGGGAGGCA TCTCATTTTC TGTCATTCCA AGAAGAAGTG CGACGAGCTC GCTGCAAAGC 4560
 TGGTTGGCCT GGGCGTCAAC GCAGTGGCCT TTTACCGCGG CCTCGACGTG TCTGTATCC 4620
 CAACCACAGG AGACGTCGTT GTTGTGGCGA CCGACGCCIT AATGACTGGC TACACCGGCG 4680
 ATTTGCACTC CGTGATAGAC TGCAACACCT GTGTCGTCCA GACAGTCGAT TTCAGCCTAG 4740
 ACCCTACATT CTCTATTGAG ACTTCCACCG TGCCCCAGGA CGCCGTGTCC CGCTCCCAAC 4800
 GGAGAGGTAG AACCGTGGG GGAAGCATG GTATCTACAG ATATGTGTCA CCCGGGGAGC 4860
 GCGCGTCTGG CATGTTTGAC TCCGTGGTCC TCTGTGAGTG CTATGACGCG GGTTGTGCTT 4920
 GGTATGAGCT TACACCGGCC GAGACCAGG TTAGGTTACG GGCATATCTT AACACCCAG 4980
 GGTGGCCGT GTGCCAGGAC CACTTGGAGT TTTGGGAGAG CGTCTTACC GGCCTACCC 5040

23

ACATAGATGC CCACCTTCCTG TCTCAGACGA AACAGAGCGG GGAAAATTTT CCCTACCTAG 5100
 TCGCATACCA AGCCACCGTG TCGCTAGAG CTAAAGCTCC TCCCCGTCA TGGGACCAA 5160
 TGTGGAAGTG CTTGATACGG CTCAAGCCCA CCCTCACTGG GGCTACCCCC CTACTATACA 5220
 GACTGGGTGG TGTGCAGAAT GAGATCACCC TAACACACCC AATCACCAAG TACATCATGG 5280
 CTTGTATGTC GGCTGACCTG GAGGTCTGCA CTAGCAGTG GGTGCTGGTG GGC GGCGTCC 5340
 TGGCCGCTTT GGCCGCTTAC TGCCTGTCTA CAGGCAGCGT GGT CATAGTG GGCAGGATAA 5400
 TCCTAAGCGG GAAGCCGGCA GTCATTCTG ACAGGGAGGT TCTCTACCA GAGTTTGATG 5460
 AGATGGAAGA GTGCGCGGCC CACATCCCCT ACCTTGAGCA GGGGATGCAT TTGGCTGAAC 5520
 AGTTCAAGCA GAAAGCTCTC GGGTTGCTCC AGACAGCATC CAAGCAAGCA GAGACGATCA 5580
 CTCGCCGTGT CCATACCAAT TGGCAGAAAC TCBAATCCTT CTGGGCTAAQ CACATGTQQA 5640
 ACTTCGTCAG CGGGATACAA TACCTGGCGG GCCTGTCAAC GCTGCCCGGT AATCCCGCTA 5700
 TAGCGTCGT GATGTCGTTT ACAGCCGCGG TGACGAGTCC ACTAACCACC CAGCAAACCC 5760
 TCCTCTTTAA CATCCTTGGG GGGTGGGTGG CCGCCAGCT TGCCGCCCA GCTGCCGCCA 5820
 CIGCTTCGT CGGCGCTGGT ATTACCGCGG CTGTCATCGG CAGTGTGGG CTAGGGAAGG 5880
 TCCTAGTGGA CATTCTTGCT GGCTACGGG CTGGTGTGG GGGGGCCCTT GTGGCTTTCA 5940
 AGATCATGAG CGGGGAGGCC CCCACCGCCG AGGATCTAGT CAACCTTCTG CCTGCCATCC 6000
 TCTCGCCAGG AGCTCTGTT GTAGGCGTGG TGTGCGCAGC AATACTACGC CGGCACGTGG 6060
 GCCCTGGCGA GGGCGCGGTG CAGTGGATGA ACCGACTGAT AGCGTTTGCT TCICGGGGTA 6120
 ACCACGTCTC CCCTACACAC TATGTGCCAG AGAGCGACGC GTCAGTCCGT GTCACACATA 6180
 TCCTCACCAG CCTCACTGTC ACTCAGCTCC TGAAAAGGCT CCACGTGTGG ATAAGCTCAG 6240
 ATTGCACGC CCCGTGTGCT GGTTCCTGGC TCAAAGATGT CTGGGACTGG ATATGCGAGG 6300
 TGCTGAGCGA CTTCAGAGT TGGCTGAAGG CCAAACCTAT GCCGCAACTG CCCGGGATCC 6360
 CATTGATATC CTGTCAACGC GGGTACCGTG GGGTCTGGCG GGGCGAAGGC ATCATGCACG 6420
 CCCGTTGCC GTGTGGAGCC GATATAACTG GTCATGTCAA AAACGGTTCG ATGAGAATCG 6480
 TCGGCCCTAA GACTTGCAGC AACACCTGGC GTGGGTCTGT CCCCATCAAC GCCCACACTA 6540
 CGGGCCCTTG CACACCCTCC CCAGCGCCGA ACTACACGTT CGCGTTATGG AGGGTGTCCG 6600
 CAGAGGAGTA TGTGGAGGTA AGGCGGCTGG GGGATTTCCT TTACATCACG GGGGTGACCA 6660
 CTGATAAGAT CAAGTGTCCA TGCCAGGTCC CCTCGCCCGA GTTCTTCACA GAGGTGGATG 6720
 GGGTGGCCCT ACATAGGTAC GCCCCCCT GCAAACCCCT GCTACGGGAT GAGGTGACGT 6780
 TTAGCATCGG GCTCAATGAA TACTTGGTGG GGTCCAGTT GCCCTGCGAG CCCGAGCCAG 6840
 ACGTAGCTGT ACTGACATCA ATGCTTACAG ACCCTCCCA CATCACTGCA GAGACGGCGG 6900

25

CGCGTAGACT GAATCGGGGG TCTCCCCCT CCCTGGCTAG CTCTTCTGCC AGCCAATTGT 6960
 CTGCGCCGTC CCTGAAAGCA ACATGTACCA CCCACCATGA CTCTCCAGAC GCTGACCTCA 7020
 TAACAGCCAA CCTCCTGTGG AGGCAGGAGA TGGGGGGGAA CATTACCAGA GTGGAGTCGG 7080
 AGAATAAGAT CGTCATCCTG GATTCTTTTG ACCCGCTCGT GCGGAGGAG GATGATCGGG 7140
 AGATTTCTGT CCCAGCTGAG ATTCTGCTGA AGTCTAAGAA GTTTCCCCC GCCATGCCA 7200
 TATGGGCACG GCCAGATTAT AATCCTCCCC TTGTGGAACC ATGGAAGCGC CCGGACTACG 7260
 AACCACCCTT AGTTCACGGG TGCCCCCTAC CACCTCCCAA ACCAACTCCG GTGCCGCCAC 7320
 CCCGGAGAAA GAGGACAGTG GTGCTGGATG AGTCTACAGT ATCATCTGCT CTGGCTGAGC 7380
 TTGCCACTAA GACCTTTGGC AGCTCTACAA CCTCAGGCGT GACAAGTGGT GAAGCGGCCG 7440
 AATCGTCCCC GCGCCCTTCC TCGCAGGCTG AACTGGAAGT CCAAGCTGAA TCTTACTCCT 7500
 CCATGCCCCC TCTCGAGGGG GAACCGGGGG ACCCGATCT CAGCGACGGG TCTTGGTCTA 7560
 CCGTAAGCAG TGATGGCGGT ACGGAGGACG TCGTGTGCTG CTCGATGTCC TACTCGTGA 7620
 CGGGCGCCCT AATTACGCCC TGTGCCGAG AGGAAACCAA ACTCCCCATC AACGCACTGA 7680
 GTAACCTCGT GCTGCCGCAC CACAATTGG TGTATTCCAC CACCTCTCGC AGCGCTGGCC 7740
 AGAGGCAGAA AAAAGTCACA TTTGACAGGC TGCAGGTCCT GGACGATCAT TACCGGGACG 7800
 TGCTCAAGGA GGCTAAGGCC AAGGCATCCA CAGTGAAGGC TAAATTGCTA TCCGTAGAGG 7860
 AGGCATGTAG CCTGACGCCC CCGCACCTCG CCAGATCAAA ATTGGCTAT GGGGCGAAGG 7920
 ATGTCCGAAG CCATTCCAGT AAGGCCATAC GCCACATTAA CTCCGTGTGG CAAGACCTTC 7980
 TGGAGGACAA TACAACACCT ATAGACACTA CCATCATGGC AAAGAATGAG GTCTTCTGCG 8040
 TGAAGCCCGA AAAGGGGGG CGCAAGCCCG CTCGTCTTAT CGTGTACCCC GACCTGGGAG 8100
 TCGCGTATG CGAGAAGAGG GCTTTGTATG ACGTAGTCAA ACAGCTCCCC ATTGCCGTGA 8160
 TGGGAACCTC CTACGGGTTT CAGTACTCAC CAGCGCAGCG GGTGCACTTC CTGCTTAATG 8220
 CGTGGAAATC AAAGAAAAAT CCTATGGGGT TTCTCTATGA CACCCGTTGC TTTGACTCGA 8280
 CAGTCACTGA GGCTGATATC CGTACGGAGG AAGACCTCTA CCAATCTTGT GACCTGGTCC 8340
 CTGAGGCCCG CGCGGCCATA AGGTCTCTCA CAGAGAGGCT TTACATCGGG GGCCCGCTTA 8400
 CCAACTCTAA GGGACAAAAC TCGGGCTATC GCGGATGCCG CGCGAGCGGC GTGCTGACCA 8460
 CTAGCTGCGG TAACACCATA ACCTGTTATC TCAAGGCCAG TGCAGCCTGT CGAGCTGCAA 8520
 AGCTCCGGGA CTGCACTATG CTCGTGTGCG GCGACGACCT CGTCGTTATC TGTGAGAGCG 8580
 CCGGTGTCCA GGAGGACGCT GCGAACCTGA GAGCCTTCAC GGAGGCTATG ACCAGGTACT 8640
 CCGCCCCCCC GGGAGACCGG CCTCAACCAG AATACGACTT GGAGCTTATA ACATCTTGT 8700
 CCTCCAATGT TTCAGTCGCG CACGACGGCG CTGGCAAAAG GGTCTACTAT CTGACCCGTG 8760

27

ATCCTGAGAC TCCCCTCGCG CGTGCCGCTT GGGAAACAGC AAGACACACT CCAGTGAAC 8820
 CCTGGCTAGG CAACATCATC ATGTTTGCCC CCACTCTGTG GGTACGGATG GTCCTTATGA 8880
 CCCATTTTT CTCCATACTC ATAGCCCAGG AACACCTTGA AAAGGCTCTA GATTGTGAAA 8940
 TCTATGGGGC CGTGCACTCC GTCCAACCGT TAGATCTACC TGAATCATT CAAAGACTCC 9000
 ACGGCCTCAG CGCGTTCTCG CTCCATAGTT ACTCTCCAGG TGAATCAAT AGGGTGGCTG 9060
 CATGCCTCAG GAAACTTGGG GTTCCGCCCT TCGAGGCTTG GAGACACCGG GCCCGGAGCG 9120
 TCCGGCCAC ACTCCTATCC CAGGGGGGGA GAGCCGCTAT ATGCGGTAAG TATCTCTCA 9180
 ACTGGGCGGT GAAAACCAA CTCAACTCA CTCCATTACC GTCCGCGTCT CAGTTGGACT 9240
 TGTCCAATTG GTTACGGGC GGTACAGCG GGGGAGACAT TTATCACAGC GTGTCTCATG 9300
 TCCGGCCCCG CTGGTCTTC TGGTGCTAC TCCTACTTTC AGTGGGGTA GGCATTACC 9360
 TCCTTCCAA CCGGTAGACG GTTGGGCAAC CACTCCAGGC CTTAGGCC TGTAAACA 9420
 CTCCAGGCCT TTAGCCCCG TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT 9480
 TTTTTT 9487

[0033]

29

配列番号: 2

配列の長さ: 1765

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (VS117-5' cDNA)

```

CCATGGCGTT AGTATGAGTG TCGTGACGCC TCCAGGACCC CCCCTCCCGG GAGAGCCATA 60
GTGGTCTGCG GAACCGGTGA GTACACCGGA ATTGCCAGGA CGACCGGGTC CTTTCTTGGA 120
TCAACCCGCT CAATGCCTGG AGATTGGGC GTGCCCCCGC AAGACTGCTA GCCGAGTAGT 180
GTTGGGTGCG GAAAGGCCTT GTGGTACTGC CTGATAGGGT GCTTGCAGT GCCCCGGGAG 240
GTCTCGTAGA CCGTGCACCA TGAGCACAAA TCCTAAACCT CAAAGAAAAA CCAAACGTAA 300
CACCAACCGC CGCCACAGG ACGTTAAGTT CCCGGGTGGC GGCCAGATCG TTGGCGGAGT 360
TTACTTGTTG CCGCGCAGGG GCCCAGAGT GGGTGTGCGC GCGACGAGGA AGACTTCCGA 420
GCGGTGCGAA CCTCGCGGAA GCGGTCAGCC TATCCCCAAG GCCCGCCGAC CCGAGGGTAG 480
GTCTGGGCG CAGCCCGGGT ACCCTTGGCC CCTCTATGGC AACGAGGGCT GCGGGTGGGC 540
GGGATGGCTC CTGTCCCCC GCGGCTCTCG GCCTAGTTGG GGCCCCACTG ACCCCCGGCG 600
GAGGTCACGC AATTGGGTA AGGTCATCGA TACTCTCACG TGTGGCTTCG CCGACCTCAT 660
GGGGTACATC CCGCTCGTCG GTGCTCCTCT AGGGGGCGCT GCCAGAGCTC TGGCACACGG 720
TGTTAGAGTT CTGGAAGACG GCGTGAAC TAACACAGGG AACCTTCTG GTTGCTCCTT 780
TTCTATCTTC TTGCTCGCTC TTCTATCCTG CCTGACAGTC CCTGCTTCGG CCGTCGAAGT 840
GCGCAACTCA TCAGGGGTGT ACCATGTCAC CAATGATTGC CCCAATGCGT CCGTTGTGTA 900
CGAGACAGAG AGCCTGATCA TGCATCTGCC CGGGTGTGTG CCCTGCGTAC GCGAGGGCAA 960
CGCCTCGAGG TGCTGGGTCT CCCTAGCCC TACCATTGCC GCTAAGGATC CGAGCGTCCC 1020
CGTCAGTGAG AITCGGCGTC ACGTCGACTT GATCGTCGGG GCGGCGCGT TCTGTTCCGG 1080
TATGATGTA GGGGACCTAT GCGGCTCCAT CTTCCTCGTT GGCCAGATTI TCACCTTCTC 1140
TCCCAGGCGC CATTGCACGA CCGAGGACTG TAATTGCTCC ATCTACCCGG GCCATGTGAC 1200
AGGTCATCGA ATGGCTTGGG ACATGATGAT GAATTGGTCA CCCACTGGCG CCCTAGTGAT 1260

GGCGCAGCTA CTCCGGATCC CACAAGCTGT CGTGGATATG ATAGCCGGTG CCCACTGGGG 1320
TGTCCTAGCG GGCCTGGCAT ACTACTCCAT GGTGGGGAAC TGGGCTAAGG TTGTGGTTGT 1380
GCTGTTGCTC TTCGCTGGCG TCGACGCGGA CACCCAGGTC ACAGGAGGCA GCGCTGCCTA 1440
TGATGCGCGC GGACTTGCTT CCGTTTTCAC CCCAGGCCCT AAGCAAAACA TCCAGCTCAT 1500
AAATACCAAC GGCAGCTGGC ACATCAACAG GACCGCCTTG AACTGTAATG AAAGCCTGAA 1560
CACCGGCTGG GTAGCAGGCC TGTTCTACTA TCACAAATTC AACTCCTCGG GGTGTCCTGA 1620
GAGGATGGCT AGTTGCCAGC CCCTACCGC CTTTGACCAA GGGTGGGGAC CCATCACTTA 1680
CGAGGGGAAT GCTAGCGGCG ACCAACGGCC ATATTGCTGG CACTATGCCC CACGCGCGTG 1740
CGGTATTGTG CCGGCGAGAG AGGTI 1765

```

31

【0034】

配列番号：3

配列の長さ：1191

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (YS117-3' cDNA)

```

AACAGTCACT GAGGCTGATA TCCGTACGGA GGAAGACCTC TACCAATCTT GTGACCTGGT   60
CCCCGAGGCC CGCACGGCCA TAAGGTCTCT CACAGAGAGG CTTTACATCG GGGGCCCCCT   120
TACCAATTCC AAGGGACAAA ACTGCGGCTA TCGGCGATGC CGTGCAAGCG GCGTGCTGAC   180
CACTAGCTGC GGTAACACCA TAACCTGTTA TCTCAAGGCC AGCGCAGCCT GTCGAGCTGC   240
AAAGCTCCAG GACTGCACCA TGCTCGTG TGCGCGACGAC CTCGTCTGTTA TCTGTGAGAG   300
CGCCGGTGTC CAGGAGGACG CTGCGAGCCT GAGAGCCTTC ACGGAGGCTA TGACCAGGTA   360
CTCCGCCCCC CCGGGAGACC CGCCTCAACC AGAATACGAC TTGGAGCTCA TAACATCCTG   420
TTCCTCCAAC GTGTCAGTCG CGCAGCAGCG CTCTGGCAAA AGGGTCTACT ATCTGACCCG   480
TGATCCTGAG ACTCCCCTCG CGCGTGCCGC TTGGGAGACA GCAAGACACA CTCCAGTGAA   540
CTCCTGGCTA GGCAACATCA TCAIGTTTGC CCCCACTCTG TGGGTACGGA TGGTTCITAT   600
GACCCATTTT TTTTCCATAC TCATAGCCCA GGAGCACCTT GAAAAGGCTC TAGATTGTGA   660
AATCTATGGA GCCGTACACT CCGTCCAACC GCTGGACCTA CCTGAAATCA TTCAAAGACT   720
CCACGGCCTC AGCGCGTTTT CGCTCCACAG TTA CTCTCCA GGTGAAATCA ATAGGGTGGC   780
TGCATGCCTC AGAAAAC TTG GGGTTCGGCC CTTGCGAGCT TGGAGACACC GGGCCCGGAG   840
CGTCCGCGCC ACACTCCTAT CCCAGGGGGG GAAAGCTGCT ATATGCGGTA AGTACCTCTT   900
CAACTGGGCG GTGAAAACCA AACTCAAAC TACTCCATTA CCGTCCGCGT CTCAGTTGGA   960
CTTGTCCAAT TGGTTCACCG GCGGCTACAG CGGGGAGAC ATTTATCACA GCGTGTCTCA 1020
TGTCCGGCCC CGTTGGTTCT TCTGGTGCCT ACTCTACTT TCAGTGGGGG TAGGCATCTA 1080
TCTCCTTCCC AACCGATAGA CGGTTGGGCA ATCACTCCTA GCCTTTAGGC CTTATTTAAA 1140
CACTCCAGGC CTTTAGGCCG TGTITTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT T 1191

```

【0035】

33

配列番号: 4

配列の長さ: 1765

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (SR037-5' cDNA)

```

CCATGGCGTT AGTATGAGTG TCGTGCAGCC TCCAGGACCC CCCCTCCCGG GAGAGCCATA 60
GTGGTCTGCG GAACCGGTGA GTACACCGGA ATTGCCAGGA CGACCGGGTC CTTTCTTGA 120
TTAACCCGCT CAATGCCTGG AGATTGGGC GTGCCCCCGC AAGACTGCTA GCCGAGTAGT 180
GTTGGGTGCG GAAAGGCCTT GTGGTACTGC CTGATAGGGT GCTTGGGAGT GCCCCGGGAG 240
GTCTCGTAGA CCGTGCACCA TGAGCACGAA TCCTAAACCT CAAAGAAAAA CCAAACGTAA 300
CACCAACCGC CGCCACAGG ACGTCAAGTT CCCGGGTGGC GGCCAGATCG TTGGCGGAGT 360
TTACTTGTG CCGCGCAGGG GCCCCAGAAT GGGTGTGCGC GCGACGAGGA AGACTTCCGA 420
GCGGTGCGAA CCTCGCGGAA GGGGTGAGCC TATTCCTAAG GCCCCCGGAC CCGAGGGTAG 480
GTCTGGGCG CAGCCCGGGT ACCCTTGGCC CCTCTATGGT AACGAGGGCT GTGGGTGGGC 540
GGGATGGCTT CTGTCCCCC GCGGTTCCTG GCCTAGTTGG GGCCCTCTG ACCCCGGGCG 600
GAGGTACGCG AACTTGGGTA AGGTCATCGA TACCCTCAG TGTGGCTTCG CCGACCTCAT 660
GGGGTACATC CCGCTCGTCG GTGCTCCTTT AGGGGGCGCT GCCAGAGCTC TGGCGCATGG 720
TGTCAGAGTT CTGGAAGACG GCGTGAATTA TGCAACAGGG AACCTTCCCG GTTGCTCTTT 780
TTCTATCTTC TTGCTTGCCC TTCTATCCTG CCTGACAGTC CCTGCTTCGG CCGTCGGAGT 840
GCGCAACTCT TCGGGGGTGT ACCATGTCAC CAATGATTGC CCCAATGCGT CTGTTGTGTA 900
CGAGACAGAG AGCCTGATCA TACATCTGCC CGGGTGTGTG CCCTGCGTAC GCGAGGGCAA 960
CGCCTCGAGG TGCTGGGTCT CCCTTAGTCC TACTGTTGCC GCTAAGGATC CGAGCGTCCC 1020
CGTCAGTGAG ATTCGACGCC ATGTCBACCT GATTGTGCGG GCCGCTGCGT TCIGTTCCGG 1080
TATGTACGTA GGGGACCTAT GCGGCTCCAT CTTCTCGTT GGCCAGATTT TCACCTCTC 1140
TCCCAGGCGT CACTGCACGA CGCAGGACTG TAATTGTTCC ATCTACCCAG GCCATGTGAC 1200
AGGTCATCGA ATGGCTTGGG ACATGATGAT GAATTGGTCA CCTACTGGCG CCCTAGTGGT 1260
GGCGCAGCTA CTCCGGATCC CACAAGCTGT CGTGGATATG ATAGCCGGTG CCCACTGGGG 1320
TGTCTAGCG GGCCTGGCAT ACTATTCCAT GGTGGGGAAC TGGGCTAAGG TTGTGGTTGT 1380
GCTGCTACTT TTTGCTGGCG TCGATGCAGA GACCCAGGTC TCAGGAGGCT CCGCTGCCCA 1440
AACCACGTAC GGTCTTACTG CCCTCTTCAG GACAGGCCCT AATCAAAAAA TCCAGCTCAT 1500
AAATACCAAC GGCAGCTGGC ATATCAACAG GACCGCCTTG AACTGTAATG AGAGCTTGCA 1560
CACCGGCTGG CTGGCAGCGC TGTCTACAC CCACAAGTTC AACTCTTCGG GGTGTTTGA 1620
GAGGATGGCC AGTTGCCAGC CTCCTTCCGC CTCGACCAA GGGTGGGGAC CCATCACITA 1680
CGGGGGGAAT GCTAGCGACG GCCAACGGCC ATATTGCTGG CACTATGCCC CAGCCCGTG 1740
CGGTATTGTG CCGGCGAGAG AGGT 1765

```

【0036】

配列番号: 5

配列の長さ: 1179

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (SR037-3' cDNA)

AACAGTCACT GAGGCTGATA TCCGCACGGA GGAAGACCTC TACCAATCTT GTGACCTGGT 60
 CCCTGAGGCC CGCACGGCCA TAAGGTCCCT CACAGAGAGG CTTTACATCG GGGGCCCGCT 120
 TACCAATTCT AAGGGACAAA ACTGCGGCTA TCGGCGATGC CGCGCAAGCG GCGTGCTGAC 180
 CACTAGCTGC GGTAACACCA TAACCTGTTA TCTCAAGGCC AGTGCAGCCT GTCGAGCTGC 240
 AAAGCTCCGG GACTGCACTA TGCTCGTGTG CGGCGATGAC CTTGTCTGTTA TCTGTGAGAG 300
 CGCCGGTGTG CAGGAGGACG CTGCGAGCCT GAGAGCCTTC ACGGAGGCTA TGACCAGGTA 360
 CTCTGCCCCC CCGGGAGACC CGCCTCAACC AGAATACGAC TTGGAGCTTA TAACATCCTG 420
 TTCCTCCAAT GTGTCAGTCG CGCACGACGG CGCTGGCAAA AGGGTCTACT ATCTGACCCG 480
 TGATCCTGAG ACCCCCTCG CGCGTGCCGC TTGGGAGACA GCAAGACACA CTCAGTGAA 540
 CTCCTGGCTA GGCAACATCA TTATGTTTGC CCCCACTTTG TGGGTACGGA TGGTCCTCAT 600
 GACCCATTTT TTCTCCATAC TCATAGCCCA GGAGCACCTT GAAAAGGCTC TAGATTGTGA 660
 AATCTATGGA GCCGTACACT CCATCCAACC GCTGGACCTA CCTGAAATCA TTCAAAGACT 720
 CCACGGCCTC AGCGCGTTTT CGCTCCACAG TTA CTCTCCA GGTGAAATCA ATAGGGTGGC 780
 TGCATGCCTC AGAAAACTTG GGGTTCCGCC CTTGCGAGCT TGGAGACACC GGGCCCGGAG 840
 CGTCCGCGCC ACATCCTAT CCCAGGGGGG GAAAGCCGCT ATATGCGGTA AGTACCTCTT 900
 CAACTGGGCG GTGAAAACCA AACTCAAACCT CACTCCATTA CCGTCCGCGT CTCAGTTGGA 960
 CTTGTCCAAT TGGTTCACGG GCGGCTACAA CGGGGGAGAC ATTTATCACA GCGTGTCTCG 1020
 TGTCGGCCCC CGTTGGTTCT TCTGGTGCCT ACTCCTACTC TCAGTGGGGG TAGGCATCTA 1080
 TCTCCTTCCC AACCGATAGA CGGTTGGGTA ATCACTCCAA GCCTTTAGGC CCTTTTAAA 1140
 CACTCCAGGC CTTTTGGCCC TGTTTTTTTT TTTTTTTT 1179

【0037】配列番号: 6

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#321)

AACCTCCGCC GGGGATCAGA 20

【0038】配列番号: 7

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

* 鎖の数: 一本鎖

40 トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#186)

AYGTACCCCA YGAGRTCGGC 20

(YはTまたはC。RはGまたはA)

【0039】配列番号: 8

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

* 50 トポロジー: 直線状

37

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#256)

CGCGCGMCNA GGAARRCTTC 20

(MはAまたはC。NはA, T, CまたはG。RはAまたはG)

【0040】配列番号: 9

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#104)

AGRAARRCTT CSGAGCGRTC 20

(RはGまたはA。SはCまたはG。)

【0041】配列番号: 10

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#132)

YRCCTTGGGC ATAGGCTGAC 20

(YはTまたはC。RはGまたはA。)

【0042】配列番号: 11

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#133)

38

GARCCAWCCT GCCCAYCCYA 20

(RはGまたはA。WはTまたはA。YはCまたはT。)

【0043】配列番号: 12

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

10 特徴を決定した方法: E

配列 (#134)

CCAARAGGGA CGGGARCCTC 20

(RはGまたはA。)

【0044】配列番号: 13

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

20 特徴を決定した方法: E

配列 (#135)

RCCYTCTGTTT CCRTACAGRG 20

(RはGまたはA。YはCまたはT。)

【0045】配列番号: 14

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

30 特徴を決定した方法: E

配列 (#296)

GGATAGGCTG ACGTCTACCT 20

【0046】

39

配列番号: 15

配列の長さ: 3011

配列の型: アミノ酸

配列の種類: 蛋白質 (HC-G9 amino acid)

Met	Ser	Thr	Asn	Pro	Lys	Pro	Gln	Arg	Lys	Thr	Lys	Arg	Asn	Thr
					5				10					15
Asn	Arg	Arg	Pro	Gln	Asp	Val	Lys	Phe	Pro	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile
					20				25					30
Val	Gly	Gly	Val	Tyr	Leu	Leu	Pro	Arg	Arg	Gly	Pro	Arg	Val	Gly
					35				40					45
Val	Arg	Ala	Thr	Arg	Lys	Thr	Ser	Glu	Arg	Ser	Gln	Pro	Arg	Gly
					50				55					60
Arg	Arg	Gln	Pro	Ile	Pro	Lys	Ala	Arg	Arg	Pro	Glu	Gly	Arg	Ser
					65				70					75
Trp	Ala	Gln	Pro	Gly	Tyr	Pro	Trp	Pro	Leu	Tyr	Gly	Asn	Glu	Gly
					80				85					90
Cys	Gly	Trp	Ala	Gly	Trp	Leu	Leu	Ser	Pro	Arg	Gly	Ser	Arg	Pro
					95				100					105
Ser	Trp	Gly	Pro	Ser	Asp	Pro	Arg	Arg	Arg	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly
					110				115					120
Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Phe	Ala	Asp	Leu	Het	Gly
					125				130					135
Tyr	Ile	Pro	Leu	Val	Gly	Ala	Pro	Leu	Gly	Gly	Ala	Ala	Arg	Ala
					140				145					150
Leu	Ala	His	Gly	Val	Arg	Val	Leu	Glu	Asp	Gly	Val	Asn	Tyr	Ala
					155				160					165
Thr	Gly	Asn	Leu	Pro	Gly	Cys	Ser	Phe	Ser	Ile	Phe	Leu	Leu	Ala
					170				175					180
Leu	Leu	Ser	Cys	Leu	Thr	Val	Pro	Ala	Ser	Ala	Val	Gly	Val	Arg